

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1920-21

THÈSE

N°

326

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

PAUL MOLLIN

Externe des Hôpitaux de Marseille

Né à Port-à-Binson (Marne), le 29 Mai 1893

DU RENFORCEMENT

DE L'ACTIVITÉ SPÉCIFIQUE DES MÉTAUX

PAR ADJONCTION DE LIPOIDES

Président : M. RENON, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE REYNÈS

9, Rue Saulnier (9^e Arr^t)

1921

106

326

THÈSE
POUR
LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1920-21

THÈSE

N° —

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

PAUL MOLLIN

Externe des Hôpitaux de Marseille

Né à Port-à-Binson (Marne), le 29 Mai 1893

DU RENFORCEMENT
DE L'ACTIVITÉ SPÉCIFIQUE DES MÉTAUX
PAR ADJONCTION DE LIPOÏDES

Président : M. RENON, Professeur



PARIS

IMPRIMERIE REYNÈS

9, Rue Saulnier (9^e Arr^t)

1921

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

LE DOYEN : M. ROGER

PROFESSEURS : MM.

Anatomie.	NICOLAS
Anatomie médico-chirurgicale	CUNEO
Physiologie	Ch. RICHET
Physique médicale	André BROCA
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ
Bactériologie	BEZANÇON
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT
Pathologie et thérapeutique générales	Marcel LABBÉ
Pathologie médicale	RENON
Pathologie chirurgicale	LECENE
Anatomie pathologique	LETULLE
Histologie	PRENANT
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET
Thérapeutique	CARNOT
Hygiène	BERNARD
Médecine légale	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	MENETRIER
Pathologie expérimentale et comparée.	ROGER
Clinique médicale.	ACHARD
	WIDAL
	GILBERT
	CHAUFFARD
Hygiène et clinique de la première enfance.	MARFAN
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encephale.	DUPRÉ
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME
Clinique des maladies du système nerveux	P. MARIE
Clinique des maladies contagieuses	TEISSIER
Clinique chirurgicale.	DELBET
	LEJARS
	HARTMANN
	GOSSET
Clinique ophtamologique	De LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires.	LEGUEU
Clinique d'accouchement	BAR
	COUVELAIRE
	BRINDEAU
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE
Clinique chirurgicale infantile.	BROCA Auguste
Clinique thérapeutique	VAQUEZ
Clinique oto-rhino laringologique.	SEBILEAU
Clinique thérapeutique chirurgicale.	DUVAL

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

MM.	MM.	MM.	MM.
ABRAMI	DUVOIR	LARDENNOIS	RATHERY
ALGLAVE	FIESSINGER	LE LORIER	RETTERER
BASSET	GARNIER	LEMIERRE	RIBIERRE
BAUDOUIN	GOUGEROT	LEQUEUX	RICHAUD
BLANCHETIÈRE	GREGOIRE	LEREBoullet	ROUSSY
BRANCA	GUENIOT	LERI	ROUVIERE
CAMUS	GUILLAIN	LEVY-SOLAL	SCHARTZ
CHAMPY	GUILLEMINOT	MATHIEU	TANON
CHEVASSU	HEITZ-BOYER	METZGER	TERRIEN
CHIRAY	JOYEUX	MOCQUOT	TIFFENEAU
CLERC	LABBÉ (Henri)	MULON	VILLARET
DEBRE	LAIGNEL-LAVASTINE	OKINCZYC	
DESMAREST	LANGLOIS	PHILIBERT	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MON PERE
MONSIEUR LE DOCTEUR LUCIEN MOLLIN

Qui fut notre premier maître
et dont la vie sera pour nous
le plus bel exemple de bonté
familiale et de conscience pro-
fessionnelle.

A MA MERE

Modeste témoignage de re-
connaissance et de très vif
amour filial.

A MA FEMME, A MES ENFANTS

Témoignage d'affection.

A MON PRESIDENT DE THESE
MONSIEUR LE PROFESSEUR LOUIS RENON

Professeur de Pathologie médicale, membre de l'Académie de Médecine, Officier de la Légion d'Honneur, Médecin de l'Hôpital Necker.

En reconnaissance de l'honneur qu'il nous fait en acceptant la présidence de notre thèse.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

INTRODUCTION

Dans son remarquable travail d'ensemble sur la « Colloïdothérapie », le docteur J. Laumonier a récemment démontré le double mécanisme d'action des colloïdes thérapeutiques. Il faut leur reconnaître : un effet banal, commun à tous et dû à leur état physique, et un effet spécifique dû uniquement à la nature chimique du principe actif de chaque colloïde en particulier.

Cet effet banal de diaphylaxie, de colloïdoclasie, est fonction de l'état physique du produit injecté, il se traduit, surtout après injection intra-veineuse, par une élévation plus ou moins marquée de la température, du frisson, de la céphalée, etc.; mais l'action du colloïde se fait surtout sentir sur le sang et particulièrement sur les éléments blancs. Cette action se manifeste en deux phases successives : une leucolyse amenant la leucopénie presque immédiate suivie au bout de 24 heures environ d'une leucocytose, plus ou moins marquée suivant les cas.

Quant à l'effet spécifique, il est plus tardif et ne se manifeste que lorsque les particules métalliques, étant précipitées par les colloïdes de l'économie, entrent en combinaisons organiques et agissent alors comme n'importe quel sel métallique spécifique.

Or, en dehors des cas bien définis où l'effet de choc doit être recherché thérapeutiquement, il est certain que sa production est plutôt un inconvénient lorsque l'on désire surtout une action spécifique, et, d'autre part, il n'est que trop évident que la très petite concentration en métal spécifique, à laquelle on peut parvenir avec les préparations colloïdales, réduit très notablement la valeur de médications spécifiques des colloïdes.

Il est très regrettable que le pouvoir catalytique des colloïdes soit impuissant à suppléer à la faiblesse des doses, car leur peu de toxicité propre eût permis de réaliser, grâce à eux, une chimiothérapie plus maniable et moins dangereuse que celle qui est couramment pratiquée avec les composés salins ou organiques.

La méthode que nous allons exposer au cours de ce modeste travail n'est pas tout à fait nouvelle, elle fut inaugurée en 1918 par une communication de MM. Hudelo, Montlaur et Drouin et s'est depuis perfectionnée et étendue dans ses applications. Nous espérons montrer, par les expériences et les faits cliniques que nous allons rapporter, qu'elle constitue une forme nouvelle de chimiothérapie, intéressante à plus d'un titre et réunissant les avantages combinés de la méthode physique (colloïdes) et chimique (composés salins).

Nous ne pouvons terminer cette courte introduction sans remercier les maîtres qui ont bien voulu nous guider et nous encourager de leurs conseils durant nos études médicales et sans exprimer toute notre gratitude à M. le docteur Henri Grenet, médecin de l'hôpital Broca, pour la bienveillance avec laquelle il a bien voulu nous inspirer ce travail et nous en faciliter la mise au point;

à son chef de laboratoire, M. le docteur Henri Drouin, qui a mis à notre disposition le laboratoire, ses observations personnelles et nous a fourni les renseignements les plus précieux pour notre thèse; à Mme le docteur Honoré, enfin, dont les indications et les conseils, au sujet du mercure lipoïdique, nous ont été d'un si grand secours.

DU RENFORCEMENT DE L'ACTIVITÉ SPÉCIFIQUE DES MÉTAUX PAR ADJONCTION DE LIPOIDES

CHAPITRE PREMIER

ASSOCIATIONS MÉTALLO-LIPOÏDIQUES. — PRINCIPES. —

APPLICATIONS. — RÉSULTATS.

Etat actuel de la chimiothérapie.

Le domaine de la chimiothérapie et particulièrement de la métallothérapie se trouve de jour en jour agrandi et élargi par la découverte de nouvelles spécificités ou par les applications nouvelles de médicaments anciens.

C'est ainsi que l'ETAIN, presque inconnu du thérapeute, a fait il y a peu d'années son entrée dans la pharmacopée comme anti-staphylococcique. C'est ainsi que plus récemment encore les sels de terres Cériques et plus particulièrement le DIDYME, jusqu'alors totalement dépourvus d'applications médicales, se sont révélés comme des agents antibacillaires de premier ordre.

Modes d'administration.

A l'heure actuelle, les voies d'administration des médicaments métalliques sont extrêmement variés, de même que l'état sous lequel ceux-ci sont présentés à l'organisme. Les voies les plus couramment employées sont : l'ingestion et l'injection, soit intraveineuse soit hypo-

dermique (intra-musculaire ou sous-cutanée). D'une façon générale, on considère que, lorsqu'elle est possible, c'est l'injection intra-veineuse qui se montre la plus active.

Quant à l'état du métal, il varie, et suivant le but qu'on se propose d'atteindre et suivant la voie d'administration : on le prescrit tantôt à l'état de métal ou d'oxyde (mercure, étain, etc.), tantôt à l'état de sel métallique ou organique (mercure, arsenic, didyme, etc.); enfin la plupart des métaux employés sous une de ces formes ont été préparés et expérimentés à l'état colloïdal et administrés, sous cet état, par les différentes voies.

Valeur respective des diverses méthodes.

Chacune de ces méthodes possède ses avantages et ses inconvénients, sur lesquels nous ne pouvons insister longuement; qu'il nous suffise d'indiquer que le principal reproche que l'on puisse faire à la plupart des métaux administrés soit en nature soit à l'état de sel plus ou moins complexe, c'est que la dose thérapeutique est trop souvent voisine de la dose, sinon toxique à proprement parler, du moins intoxicante, et que les phénomènes d'intolérance précèdent souvent, ou accompagnent, l'effet thérapeutique.

Pour les colloïdes, la question est plus complexe. Sans aller aussi loin que certains auteurs, qui leur nient toute spécificité et rapportent tous leurs effets thérapeutiques au seul choc hémoclastique, effet banal, dû à l'introduction dans l'organisme de substances étrangères, à l'état de particules non dissoutes, il n'en est pas moins vrai

que leur valeur, en tant que médication spécifique, doit forcément être limitée par la concentration infime à laquelle sont administrés la plupart des colloïdes.

Associations phosphatides-métal.

Les résultats actuellement obtenus par divers expérimentateurs de l'emploi des métaux spécifiques associés aux phosphatides colloïdaux, paraissent de nature à fournir à la métallothérapie des moyens d'action plus faciles d'application à la fois et plus efficaces que la plupart des méthodes actuellement préconisées.

Basé sur une conception un peu particulière des propriétés biologiques des phosphatides, le principe sur lequel repose cette médication peut se résumer en quelques lignes.

Les lipoïdes phosphorés, agents catalyseurs.

Le rôle des lipoïdes phosphorés en physiologie et en pathologie est considéré comme très important.

Overton, puis Mayer et Schaeffer, ont mis en lumière la place qu'ils occupent *dans le mécanisme des échanges cellulaires*.

Depuis les travaux de Gilbert et Fournier, de Dégrez en France, de Serono et de ses collaborateurs en Italie, on s'accorde à leur reconnaître une *fonction excitatrice et régularisatrice des échanges nutritifs*, on leur attribue le pouvoir de provoquer une *intense néoformation des globules sanguins* et d'*empêcher la déperdition des phosphates*. On a beaucoup insisté également sur leur rôle *antitoxique*.

L'ensemble de ces propriétés a été rapporté au pouvoir *catalytique* des substances lipoïdiques sur les ferments dont les actions enzymatiques se trouvent multipliées et intensifiées grâce au lipoïde qui leur sert de vecteur.

Il y aurait là une propriété générale des lipoïdes qui permettrait de leur attribuer un rôle de renforcement dans les fonctions normales du métabolisme.

Extension de cette conception.

Les travaux de Hudelo et de ses collaborateurs sur le rôle des lipoïdes dans le renforcement de l'action thérapeutique de l'étain, en contribuant à confirmer cette manière de voir, sont de nature à étendre encore la conception des lipoïdes, agents catalyseurs.

En effet, cet auteur, en collaboration avec Montlaur et Drouin, a montré que les lipoïdes, associés à de très petites quantités d'un sel d'étain, avaient pour effet de renforcer dans des proportions considérables les propriétés antistaphylococciques du métal, et permettaient d'obtenir, avec des doses normalement inactives du médicament spécifique, des effets curatifs supérieurs à ceux que l'on pouvait espérer des doses courantes de médicament « nu », et cela, sans aucun danger, ni intolérance, ni intoxication.

Au point de vue des doses, le rapprochement pourrait être fait avec les colloïdes métalliques : dans les deux cas, elles sont de l'ordre du milligramme par centimètre-cube de solution injectable ; un rapprochement plus général pourrait être fait entre les deux prépara-

tions si l'on admet, comme c'est d'ailleurs l'hypothèse la plus séduisante, que lipoides comme colloïdes agissent, en partie au moins, comme agents catalytiques.

Effets des lipoides sur l'imbibition.

Mais là ne se borne pas l'action du lipoïde sur le métal. H. Drouin, étudiant les *modifications apportées au rythme de l'imbibition des tissus musculaires et cutanés par l'adjonction de lipoides à des solutions stanneuses*, a montré que la courbe de l'absorption se montre profondément et favorablement modifiée par cette association.

« Ces modifications sont différentes suivant le sel, le lipoïde et le tissu : avec le Métastannate de soude, les lipoides, quels qu'ils soient, jouent un rôle de *modération* et de *régulation* de l'imbibition; avec l'iodure, ils ont un effet de *renforcement* en même temps que de *régulation*; d'une façon générale, et sauf réserve de détails, il semble que le rôle de renforcement doive plus particulièrement être attribué au lipoïde phosphoré, tandis que le rôle de régulation reviendrait surtout au lipoïde cholestériné. »

L'action du lipoïde serait donc double : le lipoïde associé au métal spécifique agirait à l'égard de ce métal comme il agit physiologiquement à l'égard d'un ferment naturel pour en exalter et en diffuser les effets. Le métal spécifique, ainsi « vitalisé » par ce vecteur lipoïdique, pénètre sans brutalité et sans effort jusqu'à la cellule malade et peut exercer avec une efficacité décuplée son pouvoir antimicrobien.

Nature de l'association.

Quelle est exactement la nature chimique de cette association? S'agit-il d'un simple mélange dans lequel les deux substances actives se côtoient sans se pénétrer, ou plutôt ne s'agit-il pas d'une combinaison analogue à celles que l'on connaît déjà entre les lécithines et le chlorure de cadmium? La complexité de l'édifice moléculaire de la lécithine rend le problème difficile et nécessiterait des recherches très longues et très minutieuses, l'hypothèse d'une combinaison est cependant très plausible et, étant donnée la place qu'occupent les phosphatides dans la série des substances organiques définies d'origine animale, elle rendrait parfaitement compte des phénomènes de renforcement observés; justifiant davantage l'assimilation de l'association à un métal-ferment.

Applications du principe général.

A la suite des travaux que nous venons de signaler, des recherches analogues ont été entreprises pour préparer en association lipoïdique d'autres médicaments à action spécifique. Ce sont surtout les métaux qui ont été étudiés, et presque tous les métaux qui ont fait l'objet de préparations colloïdales ont pu être associés aux lipoïdes.

Tous ceux qui ont été expérimentés cliniquement et en particulier le Didyme, le Cuivre, le Mercure, ont confirmé les faits énoncés à propos de l'Étain. Pour tous, l'activité se montre égale ou supérieure à celle des doses usuelles de médicament « nu » — pour chacun, l'asso-

ciation présente des avantages particuliers, sur lesquels nous reviondrons tout à l'heure, et qui ont trait, *soit à la plus grande facilité d'administration, soit à la suppression des dangers d'intolérance ou d'intoxication, soit enfin à l'élimination des contre-indications.*

Afin de mieux faire ressortir chacun de ces avantages d'ordre si divers, nous étudierons, successivement, un métal type :

L'*Etain-lipoïde*, qui se distingue surtout par le renforcement de l'action spécifique.

Le *Mercure-lipoïde*, remarquable par son absence de toxicité.

Le *Didyme-lipoïde*, qui seul, permet le traitement cérique par voie hypodermique.

CHAPITRE II

L'ÉTAİN-LIPOÏDE.

Action spécifique de l'étain sur le staphylocoque.

Empiriquement, l'action de la limaille d'étain sur les furoncles était connue depuis longtemps, mais c'est à R. Grégoire et A. Frouin que revient l'honneur d'avoir fait de l'étain et de ses sels une médication scientifique contre les staphylococcies.

Ces auteurs, en effet, ont montré l'action microbicide, *in vitro* et *in vivo* des préparations à base d'étain, puis leur activité thérapeutique. Cette activité, confirmée par de nombreux cliniciens, n'a pas tardé à faire de l'étain un des médicaments classiques de la furonculose.

Cependant les échecs de la thérapeutique stanneuse telle qu'elle est couramment pratiquée, par ingestion de comprimés ou de fondants du métal ou de son oxyde, de même que les inconvénients et l'inconstance des préparations colloïdales, sont cause que certains praticiens refusent d'accorder à cette méthode, pourtant si intéressante, toute la confiance qu'elle mérite.

C'est frappé de ces insuccès que L. Hudelo (qui fut l'un des premiers à confirmer les résultats cliniques de Grégoire et Frouin) tenta, dès 1918, avec ses collaborateurs Montlaur et Drouin, de perfectionner la méthode,

Leurs essais aboutirent à la préparation d'un étain lipoïdique qui leur donna les résultats expérimentaux suivants :

Propriétés expérimentales de l'étain lipoïde.

« Voici d'abord les résultats des expériences de laboratoire pratiquées pour mettre en valeur le renforcement de l'action antistaphylococcique de l'étain par l'adjonction de cette trame lipoïdique :

Ensemencement de staphylococcus aureus en bouillon simple.	Culture abondante en vingt-quatre heures.
--	---

Même culture avec addition de 2 cmc. d'une solution contenant 1 milligramme d'étain par cmc.	Culture peu abondante en vingt-quatre heures, notable en trois jours.
--	---

Même culture avec addition de 2 cmc. de solution stanneuse en milieu lipoïdique (1 milligramme d'étain par cmc.).	Aucune culture en trois jours.
---	--------------------------------

L'adjonction de lipoides a donc, *in vitro*, empêché toute culture, effet que l'étain seul n'atteint pas, à dose égale ou supérieure (Grégoire et Frouin).

In vivo, sur le lapin, voici quels résultats ont pu être obtenus chez des animaux inoculés avec des doses égales de culture ultra-virulente :

Des animaux de poids sensiblement égaux ont reçu en même temps, par voie intra-veineuse, 0 cmc. 02 de la même culture sur eau peptonée d'un staphylocoque à virulence exaltée.

Le lapin n° 14, laissé sans traitement, présente, après 48 heures, une paralysie complète des membres postérieurs et succombe au troisième jour.

Le lapin n° 17, ayant reçu, deux heures après l'inoculation, une injection sous-cutanée de 2 cmc. de la solution stanneuse lipoidique, a survécu sans présenter aucun trouble apparent.

Rappelons que dans aucun cas l'administration d'une solution stanneuse simple n'a pu annihiler complètement l'effet du microbe (Grégoire et Frouin).

On peut voir par ces résultats combien l'effet naturel de l'étain se trouve accru du fait de ce véhicule nouveau.

Quant à son inocuité, elle nous paraît suffisamment démontrée par l'augmentation régulière de poids observée chez tous les jeunes animaux, lapins, cobayes, souris, à qui nous avons pu administrer quotidiennement, sans aucun trouble apparent et pendant plusieurs semaines, des doses allant jusqu'à 0 fr. 02 par kilogramme d'animal, tant par voie intra-veineuse que par voie sous-cutanée. »

On se trouve donc en présence d'une préparation dont l'action spécifique expérimentale apparaît comme supérieure à celle du médicament simple qui lui sert de base et cela à des doses incomparablement moindres.

Résultats cliniques.

Si nous nous reportons aux résultats cliniques publiés par ces mêmes auteurs et à ceux confirmatifs de Michélet et Jarraud, nous retrouvons, dans le domaine noso-

logique, la même supériorité du médicament lipoïdique sur le médicament « NU » (1).

Tous les résultats obtenus par l'ingestion d'étain ou d'oxyde d'étain se retrouvent avec une constance et une régularité supérieure avec l'injection d'étain lipoïdique, malgré la disproportion très considérable des doses (0 gr. 50 à 1 gr., contre 2 mmgr. quotidiens, doses d'étain lipoïdique qui excluent toute possibilité d'intolérance ou d'intoxication).

Furonculose.

Voici, résumée, la marche des lésions sous l'influence du traitement par l'étain-lipoïde :

I. — Disparition très rapide de l'élément douleur, souvent dans le jour qui suit la première injection.

II. — La zone inflammatoire périphérique s'efface dès le second jour.

III. — Beaucoup d'éléments avortent, la suppuration se collecte, l'élément se flétrit et s'assèche sans exudation de pus ni de sérosité et cela dès la troisième piqûre.

IV. — Les éléments trop avancés dans leur évolution s'ouvrent, éliminent d'eux-mêmes leur bourbillon et s'assèchent en trois ou quatre jours.

V. — Au début du traitement (trois ou quatre premiers jours), il est de règle de voir apparaître quelques petits éléments qui, en vingt-quatre ou trente-six heures, ont parcouru tout le stade évolutif et se flétrissent sans suppuration.

VI. — Tout traitement local autre qu'un pansement protecteur est plus nuisible qu'utile.

Acné.

Pour les infections chroniques telles que l'acné, dans l'étiologie desquelles intervient, outre l'infection, l'état constitutif spécial connu sous le nom de terrain séborrhéique, les résultats sont moins rapides. Mais, fait extrêmement intéressant : on assiste, après un traitement suffisamment prolongé, non seulement à la disparition complète des pustules, mais encore à la transformation progressive du terrain séborrhéique, qui devient de moins en moins favorable à la pullulation du staphylocoque.

Dans l'acné, il est recommandé, dans le but de stabiliser les résultats acquis par un premier traitement intensif, de pratiquer, pendant quelques mois, une cure mensuelle d'entretien de huit ou dix injections. (H. Drouin, communication orale.)

L'étain-lipoïde « per os ».

Depuis les premiers résultats publiés, l'expérimentation clinique a été continuée, il m'a été donné de parcourir, à l'hôpital Broca, plusieurs centaines d'observations de furunculoses traitées par la méthode, toutes vérifient les premiers résultats de Hudelo, Montlaur et Drouin et ceux confirmatifs de Michelet et de Jarraud. J'ai pu personnellement suivre un certain nombre de malades, entre autres trois cas d'acné pustuleuse juvénile avec lésions confluentes de la face et du dos, qui se

sont trouvées asséchées respectivement par 12, 15 et 20 injections quotidiennes, chez deux de ces malades le traitement d'entretien sera continué par l'ingestion de l'étain lipoïdique sous forme pilulaire (cinq à dix pilules quotidiennes, 5 mmgr. d'étain métallique par pilule). Cette méthode de l'ingestion, mieux acceptée par certains malades, permet le traitement lipoïdo-stanneux lorsque la voie hypodermique ne peut, pour une raison ou pour une autre, être choisie.

Le cuivre-lipoïde.

Ce n'est pas dépasser le cadre que nous nous sommes tracé que de dire quelques mots du cuivre lipoïdique. Expérimentée par Jarraud dans le sycosis et les folliculites, cette préparation, par son activité dans toutes les lésions où le streptocoque doit être mis en cause, est une nouvelle illustration de la loi générale de renforcement dont nous poursuivons la démonstration.

Jarraud a montré, en outre, que toutes les fois que l'association staphylo-streptocoque avait lieu d'être suspectée, il y avait intérêt de lui opposer le traitement conjugué des deux spécifiques cuivre-étain, soit par des séries successives, soit, ce qui est préférable, en alternant de jour en jour les deux préparations.

CHAPITRE III

LE MERCURE-LIPOÏDE.

Place actuelle du mercure en syphilithérapie.

Dans une série d'interviews publiés récemment par la revue *L'Hôpital*, les syphiligraphes les plus éminents ont eu l'occasion de formuler leur opinion sur les principes généraux qui leur paraissent devoir présider au traitement de la syphilis. De la lecture de ces vingt interviews, l'impression qui se dégage tout d'abord est celle d'une grande diversité, puis, à la réflexion — et surtout si l'on a conservé les souvenirs des enthousiasmes déli-rants du début — on remarque que d'une façon générale les arsenicaux ont perdu, auprès des spécialistes, une partie de leur faveur, et que le mercure reprend, dans une certaine mesure, un peu de la faveur ancienne.

Devant les résultats *immédiats* donnés par l'arsenic, devant la cicatrisation ultra-rapide des accidents aigus, on a un peu trop négligé, ce semble, l'antique hydrargyre, dont la valeur de *fond*, sinon de *vitesse*, réapparaît maintenant comme loin d'être négligeable.

Lorsqu'on prend la peine, toujours mêlée de plaisir, de relire quelquefois les vieux auteurs (et les auteurs vieillissent vite en médecine et surtout en syphiligraphie) on est frappé des résultats durables que savaient tirer ceux-ci du maniement averti des quelques prépa-

rations mercurielles en usage de leur temps : protoïode et sublimé en ingestion par exemple.

Les statistiques de Fournier, pour ne citer que le plus grand, sont particulièrement troublantes à cet égard. On y peut voir les résultats *durables*, éloignés, très éloignés que donnaient les seules pilules, sagement et sagement administrées.

Pour les accidents cérébraux en particulier, les statistiques de Fournier montrent que sur cent syphilis cérébrales, on trouve 95 malades n'ayant subi qu'un traitement mercuriel insuffisant contre seulement 5 malades suffisamment traités par voie buccale. Qui nous permet à l'heure actuelle, d'affirmer que les traitements nouveaux sont ou seront jamais capables de fournir des statistiques aussi consolantes?

Loin de nous la pensée de nier la grande valeur des arsenicaux, ce sont des blanchisseurs dont nous n'avons plus le droit de nous passer à l'heure actuelle; ils constituent un antisiphilitique de premier ordre, mais ils ne sauraient tenir lieu d'unique antisiphilitique, c'est là une vérité qui s'impose de plus en plus. La thérapeutique de la syphilis est déjà suffisamment hérissée de difficultés de toutes natures pour que l'on puisse se priver de l'un des trois antidotes : arsenic, mercure, iodure, qui chacun conservent leur utilité et leurs indications respectives.

Indication des mercuriaux.

Aussi bien, les syphiligraphes, pour la majeure partie, ne sont-ils plus divisés que sur les indications et sur les périodes auxquelles on doit administrer, soit le mercure,

soit l'arsenic. Certains sont adversaires déclarés du traitement mixte et prescrivent l'administration successive des deux médicaments, beaucoup à la suite de L. Hudelo, préconisant les cures simultanées de 914 et de cyanure de mercure par exemple, puis après obtention du silence clinique et sérologique l'achèvement du traitement avec le seul mercure, quitte à revenir au traitement mixte à la première alerte.

C'est là, semble-t-il, la meilleure technique.

Principaux mercuriaux.

Quant à la forme sous laquelle le mercure doit être administré, la plus grande faveur est accordée aux injections, soit intra-veineuses (cyanure), soit intra-musculaires (oxycyanure, benzoate, bi-iodure, huile grise ou calomel).

Chacune de ces préparations possède ses indications particulières : le cyanure, le benzoate, le bi-iodure sont réservés aux cas urgents, aux accidents en évolutions. L'huile grise constitue le médicament de choix pour le traitement d'entretien ; le calomel, antisypilitique extrêmement actif, mais d'un maniement peu pratique, en raison des douleurs qu'il provoque au point d'injection, trouve son indication dans certains cas où les autres médications, même arsenicales, ont échoué.

Inconvénients du mercure.

L'utilité du mercure comme antisypilitique étant hors de conteste, il n'en reste pas moins que son adminis-

tration continue ne va pas sans quelques inconvénients. Sans parler des terribles intoxications d'autrefois, alors que l'on traitait le malade jusqu'à la saturation, il est certain que trop souvent encore, avec les médications actuelles, les effets pyraliques et gastro-intestinaux du mercure sont à ce point intenses que le traitement doit être interrompu jusqu'à guérison de la stomatite ou de l'entérite et ne peut souvent être repris qu'à des doses beaucoup moindres. C'est là souvent un gros obstacle que l'on ne peut pas toujours éviter, malgré les mesures de prophylaxie les plus rigoureuses. Ainsi que le constatait Fournier : « Il n'est ni préparation mercurielle, ni mode d'administration du mercure qui mette sûrement à l'abri des accidents de cet ordre. »

Notre auteur ajoute même, quelque peu malicieusement :

« D'une part, on a vu la stomatite se produire avec tous les composés mercuriels. Chaque fois qu'un nouvel agent mercuriel fait son entrée dans la thérapeutique, il ne manque guère de se recommander à nos préférences en se prévalant de « n'exercer aucune réaction sur « la bouche ». Puis, après quelque temps d'expérience, il manque encore moins de rentrer dans la règle commune.

« Et, d'autre part, que l'on administre le mercure par l'estomac, par la peau, par l'hypoderme, par les muscles, par les voies respiratoires, c'est tout un; on n'échappe par aucune voie au risque de déterminer une salivation. »

Sans vouloir un seul instant révoquer l'opinion du maître incontesté de la mercurio-thérapie, il nous paraît

que l'usage du nouvel agent mercuriel dont nous allons aborder l'étude impartiale permet de se mettre à l'abri autant qu'il est possible des inconvénients majeurs de l'hydrargire.

Aspect physique, concentration du mercure-lipoïde.

Le mercure-lipoïde se présente sous l'aspect d'un liquide jaunâtre, opalescent. Cette opalescence est due à la présence des phosphatides qui se trouvent à l'état de particules non dissoutes en suspension dans l'excipient.

Cet excipient est de l'eau distillée tenant en solution vraie du bi-iodure de mercure solubilisé au moyen d'une petite quantité d'iodure de potassium.

La concentration est telle que, à un centicube de la solution, corresponde un milligramme de Hg. et quatre milligrammes de phosphatides.

Mode d'administration. Doses.

On peut employer indifféremment la voie sous-cutanée, intra-musculaire ou intra-veineuse; la voie hypodermique est la plus pratique; elle est en général bien acceptée par les malades et présente, ainsi que nous aurons l'occasion de le montrer plus loin, le grand avantage de permettre l'auto-traitement par le malade lui-même ou par son entourage. La voie intra-veineuse qui a été souvent employée ne présente aucun inconvénient. Ainsi que pour toute injection de cette sorte, l'effraction du liquide hors de la veine provoque une douleur assez vivé suivie d'induration plus ou moins persistante. La

douleur est rapidement calmée par des applications souvent répétées de compresses humides très chaudes. Phénomène qui se produit également avec le cyanure de mercure, il arrive parfois que des injections trop souvent répétées dans la même veine finissent par indurer très notablement les parois de celle-ci, sans qu'il s'ensuive d'ailleurs aucun autre inconvénient; après quelques jours de repos, le vaisseau ne tarde pas à reprendre sa souplesse primitive.

La dose peut varier de un à quatre centicubes. La dose moyenne de deux centicubes nous a paru être la dose optimum dans la plupart des cas. Celle de quatre centicubes, en raison de son volume, sera de préférence injectée dans les veines.

Valeur respective des différentes voies.

Au point de vue de la tolérance et de l'activité thérapeutique, il ne nous a pas paru qu'il existât des différences très considérables entre l'injection hypodermique et l'injection intra-veineuse. Dans un service comme celui du Dispensaire Fournier à l'Hôpital Broca, où ont été recueillies la plus grande partie des observations d'où nous tirons ces indications, et où les malades accoutumés aux intra-veineuses apprécient beaucoup l'indolence absolue de cette voie, il est assez difficile de la leur refuser, sous peine d'entraîner de regrettables défections; cependant, parmi tous les malades soumis aux injections sous-cutanées, il n'en est aucun qui ne paraisse en avoir bénéficié au moins autant que les malades traités par les intra-veineuses.

Effets physiologiques de l'injection.

Chez l'homme, l'injection, soit hypodermique, soit intra-veineuse, ne provoque aucun phénomène objectif ou subjectif appréciable.

Malgré l'état de fausse solution dans lequel se trouvent les phosphatides au sein du liquide, son introduction dans le torrent circulatoire ne donne lieu à aucun choc.

On sait que l'injection surtout intra-veineuse de colloïdes (colloïdes métalliques, substances albumineuses, etc.) a pour résultat de provoquer un certain nombre de réactions défensives de la part de l'organisme et désignées par Widal, Abrami et Brissaud sous le nom de choc hémoclasique.

Au point de vue de la formule sanguine en particulier, il se produit d'abord une leucopénie avec inversion de la formule, puis une hyperleucocytose avec, soit polynucléose (argent, sélénium, etc.), soit mononucléose (iode, didyme). [M. Caillard.]

MM. Grenet, Drouin et Caillard ont bien voulu nous faire part de leurs recherches en cours sur ce sujet et nous donner connaissance de faits qui montrent qu'avec les métaux lipoïdiques il ne se produit rien de semblable, malgré la grosseur et l'irrégularité (appréciable à l'ultra-microscope) des grains de lécithine en suspension dans le liquide.

L'injection intra-veineuse de ces substances au lapin ne provoque aucune leucopénie; il y a seulement exagération des phénomènes leucocytiques propres aux mé-

taux associés, fait qui constitue un nouvel argument en faveur du pouvoir de renforcement du liquide associé.

Tolérance de l'organisme pour le mercure lipoidique.

Nous avons vu, au chapitre premier, l'importance qu'il y aurait, au point de vue pratique, de posséder une préparation matérielle active qui ne fût à aucun degré toxique pour l'organisme.

De la lecture des observations des malades traités par le mercure lipoidique, il ressort à l'évidence que, non seulement cette médication ne provoque aucun phénomène d'intolérance, mais que l'administration du mercure sous cette forme peut être commencée et continuée chez des malades déjà intoxiqués par d'autres mercuriaux et porteurs de lésions de stomatite ou intolérants du tube digestif.

Chez ces malades, non seulement le traitement a pu être continué, mais les lésions d'origine mercurielle se sont rapidement cicatrisées, et les symptômes d'intoxication ont disparu aussi rapidement que si tout nouvel apport de mercure avait été suspendu.

On pourrait objecter que les doses de mercure sont tellement faibles que toute intoxication est impossible; or, outre que, chez les malades déjà intoxiqués, la plus faible quantité de toxique nouveau entraîne toujours une aggravation des symptômes d'intolérance, il existe de nombreuses observations où le malade, en pleine intoxication, a reçu par voie intra-veineuse et hypodermique des quantités supérieures comme teneur en mercure métallique aux doses qui avaient provoqué l'intoxication.

Par exemple, un malade, ayant présenté à la quatrième injection de un centicube de cyanure à 1 0/0 une grosse stomatite, a pu recevoir immédiatement après vingt injections intra-veineuses de 4 centicubes de mercure lipoïdique, soit quotidiennement quatre milligrammes de mercure Hg. contre sept avec le cyanure, et en tout 80 milligrammes contre 28 environ.

Valeur thérapeutique.

Il est assez difficile, étant données les méthodes actuelles de traitement de la syphilis, et particulièrement en raison du traitement mixte, de se faire une idée exacte de la valeur absolue d'une préparation mercurielle.

On n'a guère le droit, quelle que soit l'opinion que l'on ait sur les arsenicaux, de priver les malades en état de syphilis floride de leurs effets cicatrisants ultra-rapides. Cependant, les observations recueillies par le Docteur Honnoré à l'Hôpital Broca montrent que la valeur du mercure-lipoïde est au moins égale à celle des autres préparations de sels mercuriels solubles, et en particulier du plus actif d'entre eux : le cyanure, ainsi que le montrent les cas où, pour une raison quelconque, le traitement arsenical n'a pu être institué ou a dû être interrompu prématurément.

Indications.

Les indications du mercure-lipoïde sont donc celles des sels de mercure solubles. Ils participeront au traite-

ment d'assaut, mixte, arsenico-mercuriel; ils fourniront les éléments du traitement de fond ou d'entretien, par séries mensuelles de dix à douze injections, applicables, si besoin est, par le malade lui-même ou par son entourage.

Il serait à souhaiter que l'administration du mercure en association lipoïdique par voie digestive puisse être rendue possible, une médication active et inoffensive étant susceptible de rendre, dans de nombreuses circonstances, les plus grands services.

CHAPITRE IV

LE DIDYME-LIPOÏDE.

Pouvoir anti-bacillaire du didyme.

L'action des sels cérïques sur le bacille tuberculeux *in vitro* a été étudiée par A. Frouin qui a montré leurs effets excitants à petites doses et antiseptiques à doses plus fortes. Cet auteur a également montré la diminution de la teneur en graisses du bacille cultivé en présence de quantité non empêchantes de sulfates cérïques. Expérimentalement, il a mis en lumière les actions sclérosantes des injections de ces mêmes sels chez les cobayes et les lapins expérimentalement tuberculisés.

Effets physiologiques du didyme lipoïde comparé au didyme intra-veineux.

Confirmant les faits expérimentaux signalés par Frouin chez l'animal, Grenet et Drouin ont montré que, chez l'homme sain, l'injection intra-veineuse de sulfate de didyme à 2 0/0 ne provoque aucun phénomène subjectif appréciable. Les effets des injections de didyme portent surtout sur le sang et particulièrement sur la formule sanguine, qui se trouve profondément modifiée. Deux ordres de phénomènes se produisent : un premier d'ordre banal, dû à l'introduction de substance hétéro-

gène dans la circulation, et caractérisé par une leucocytose considérable; un second, d'ordre tout particulier, presque spécifique, puisqu'à l'heure actuelle on ne connaît que deux substances chimiques capables de le provoquer, l'iode et ses dérivés d'une part, les sels cériques d'autre part; nous voulons parler de *l'inversion de la formule leucocytaire* qui, de polynucléaire qu'elle est normalement, tend de plus en plus à prendre le type *mononucléaire*.

Cette mononucléose présente un intérêt capital pour l'organisme tuberculeux, chez lequel le mononucléaire constitue l'élément de défense par excellence contre l'infection bacillaire (phagocytose, constitution de la cellule géante et du tissu fibreux).

Quant à l'action sur le bacille des expectorations, elle est des plus nettes et a été constatée par divers expérimentateurs; elle consiste en altérations diverses, modification des affinités tinctoriales, diminution du nombre et de la virulence.

Ces propriétés des sels de didyme ont d'abord été constatées chez des malades traités uniquement par injections intra-veineuses de sulfate à 2 0/0.

L'emploi de solutions même très diluées de ce sel par voie hypodermique est impossible, en raison de la douleur que n'atténue pas suffisamment l'addition d'un anesthésique, et la seule préparation maniable et couramment applicable par cette voie est la solution lipodique dosée à deux milligrammes de sulfate par centicube et à quatre milligrammes de phosphatides.

L'action sur la formule leucocytaire est la même que celle que produit le sulfate intra-veineux, les mononu-

cléaires augmentent dans une proportion comparable, aux dépens des polynucléaires, ainsi qu'en témoignent les formules suivantes :

Mme V...

	Avant Inj.	24 H. après la 1 ^e Inj.	48 H. après la 1 ^e Inj.	24 H. après la 20 ^e
Leucocytose.	7.300	9.100	7.100	7.000
Polynucléaires.	80	63	65	66
Mononucléaires	17	36	30	32
Eosinophiles.	0	0	1	1
Formes de trans.	3	1	4	1

Ce tableau permet également de se rendre compte du peu d'action du sulfate de didyme lipoïdique sur la leucocytose totale, fait qui s'explique par la voie d'introduction choisie, le choc hémoclasique ayant son maximum d'intensité avec les substances introduites par voie veineuse.

Les modifications morphologiques et tinctoriales des bacilles de l'expectoration sont en tous points comparables à celles que l'on a signalées avec le sulfate intra-veineux.

L'action physiologique du didyme lipoïde est donc superposable à celle du didyme intra-veineux, et cela avec une dose dix fois moindre de médicament actif; l'action renforçante du lipoïde associé se retrouve ici encore; nous allons voir, au paragraphe suivant, que les résultats cliniques en sont une nouvelle confirmation.

Résultats cliniques.

Nous ne pouvons mieux faire que d'emprunter aux auteurs de la méthode la description de l'évolution des lésions sous l'influence du traitement cérrique.

« On observe d'une manière générale le relèvement des forces, le retour de l'appétit, la fluidification, puis la diminution des suppurations et des crachats, et la cicatrisation progressive. Ces effets ont été constatés, entre autres, dans les tuberculoses ganglionnaires, cutanées, dans quelques cas de tuberculose osseuse, et dans la tuberculose pulmonaire, à condition que les lésions soient encore assez limitées et l'état général passable; chez les grands cavitaires on obtient quelquefois, en procédant avec une grande prudence, une certaine amélioration; mais ce n'est pas dans de pareils cas qu'il faut s'attendre à des résultats très brillants.

« Le traitement doit être poursuivi longtemps : il donne des améliorations progressives, et les premiers effets favorables peuvent ne se manifester qu'au cours ou à la fin de la deuxième série d'injections; une certaine persévérance est donc nécessaire pour le médecin comme pour le malade. »

« Il nous a semblé que les résultats diffèrent quelque peu, selon le degré d'ancienneté de l'infection, et que cette notion doit être retenue. A lésions égales, le traitement agit d'autant plus rapidement qu'elles sont moins anciennes. »

Technique du traitement.

La technique du traitement par le didyme lipoïde ne diffère du traitement par le sulfate simple que par la voie d'introduction et la dose.

Dose quotidienne de deux centicubes, séries de vingt injections séparées par vingt jours de repos. L'injection,

soit intra-musculaire, soit sous-cutanée, ne détermine qu'une cuisson très passagère, durant moins de deux minutes et parfaitement supportable. En général l'injection sous-cutanée (à la face externe de la cuisse) est préférée par les malades à l'injection intra-musculaire.

Indications. Contre-indications.

Au témoignage de ses auteurs, la méthode cérique ne doit être appliquée que dans les formes chroniques, apyrétiques de la tuberculose dans toutes ses manifestations. Dans les formes fébriles, il n'est pas rare de voir se produire des exacerbations thermiques plus ou moins durables; aussi, autant l'usage des sels cériques est recommandable dans les tuberculoses chroniques, autant la plus grande prudence et la plus grande réserve doivent être observées à l'égard des tuberculoses aiguës ou des poussées subaiguës au cours d'une phtisie chronique.

Il semblait au premier abord que la faible quantité de sulfate de didyme contenue dans le didyme lipoïde dût éliminer radicalement toute contre-indication; si la chose est exacte dans une certaine mesure, il n'en reste pas moins que les conseils de prudence édictés plus haut restent entiers et que la fièvre doit toujours commander une grande circonspection.

Le didyme, même lipoïdique, agit-il par la bouche?

Devant l'intérêt qu'il y aurait eu à posséder une préparation d'un médicament aussi actif que le didyme, qui fût efficace par voie digestive, il était naturel de

rechercher les effets du sulfate de didyme *per os*. Le professeur Rénon a traité un certain nombre de malades par cette méthode sans en retirer, semble-t-il, autre chose qu'une légère action sur l'état général. D'ailleurs, le critérium de l'action du médicament sur l'organisme, nous voulons dire les modifications de la formule sanguine, ne se retrouvent pas ou ne se retrouvent que très atténuées si le médicament est administré par la bouche.

Il y avait lieu de se demander si, sous la forme lipodique, les effets spécifiques du didyme ne seraient pas suffisamment exaltés pour pouvoir rendre efficace même la voie digestive. Jusqu'ici, les expériences en cours, et dont MM. Grenet et Drouin ont bien voulu me donner communication, ne permettent, en aucune façon, de se prononcer pour l'affirmative.

Il serait prématuré d'affirmer que l'on se heurte là à une impossibilité absolue ou s'il sera possible, par des perfectionnements de préparation ou de technique qu'il est toujours permis d'espérer, de réaliser une thérapeutique antibacillaire efficace administrable par voie digestive.

Association étain-didyme.

Enfin, je dois dire quelques mots de faits très intéressants qu'il m'a été donné d'observer, d'adénites bacillaires suppurées, infectées secondairement par le staphylocoque et dont la suppuration, mal influencée par le didyme seul s'est trouvée tarie très rapidement par le traitement conjugué, didyme sous-cutané et étain intramusculaire.

CONCLUSIONS

I. — L'exaltation des actions spécifiques des métaux, par adjonction de lipoïdes phosphorés à leurs solutions salines très diluées, paraît être une loi générale.

II. — Il semble encore prématuré de donner, de ce fait expérimental, une explication définitive. Peut-être le renforcement est-il dû au pouvoir catalytique des lipoïdes associés, ou à la plus grande diffusibilité du complexe, ou à une combinaison organo-métallique entre le lipoïde et le métal : sans doute à toutes ces causes réunies.

III. — Quoi qu'il en soit, de l'étude de trois associations-types de métaux à actions spécifiques bien définies, se dégagent les conclusions pratiques suivantes :

A. — L'association métal-lipoïde permet d'obtenir, avec des doses infimes, un résultat thérapeutique égal ou supérieur à celui que l'on obtient des doses usuelles de métal « nu ».

B. — L'extrême dilution du métal actif exclut toute possibilité d'intolérance ou d'intoxication; il semble même qu'à poids égal le métal en association lipoïdique soit moins toxique que le métal « nu ».

C. — Cette extrême dilution a, de plus, dans certains cas, l'avantage de permettre, par voie hypodermique, un

traitement seulement utilisable par voie endo-veineuse avec le médicament « nu ».

D. — Même administré par voie veineuse, le métal lipoïde ne provoque aucun phénomène de choc, malgré l'état de suspension du lipoïde associé.

Vu : le Président de la thèse,

RENON

Vu : le Doyen.

ROGER

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris,

APPELL

BIBLIOGRAPHIE

- P. ADELMANN. — Contribution à l'étude du traitement des tuberculoses cutanées atypiques (Tuberculides). (*Th. Paris*, 1921.)
- AMAUDRUT. — Tuberculoses pulmonaires et ganglionnaires chroniques traitées par les injections intraveineuses de sulfates de terres cériques. (*Paris médical*, 9 avril 1921.)
- G. BLETON. — Traitement des adénites tuberculeuses par les injections intraveineuses de sulfates de terres rares. (*Th. Paris*, 1920.)
- M. CAILLARD. — Quelques réactions leucocytaires consécutives aux injections intra-veineuses. (*Th. Paris*, 1921.)
- H. DROUIN. — Modifications apportées au rythme de l'imbibition du tissu musculaire et de la peau par adjonction de lipoïdes à des sol. stanneuses, (*Acad. des Sciences*, 14 mars 1921.)
- J. DUCLAUX. — Les colloïdes. (Paris, Gauthier-Villars, 1920.)
- ESNAULT et BROU. — Résultats du traitement de quelques cas de tuberculose pulmonaire chronique par les sulfates de terres rares. (*Soc. Méd. des Hôp.*, 7 mai 1920.)
- A. FOURNIER. — Traitement de la syphilis. Paris, 1906.

- A. FROUIN. — C. R. Soc. Biol. T. LXXII, p. 1033, 1912.
T. LXXII, p. 640. T. LXXIV, p. 190, 1913.
- Action des sulfates de terres du groupe cérique dans le traitement de la tuberculose expérimentale chez le cobaye et le lapin. (*Ac. Méd.*, 15 juin 1920.)
- Traitement des ulcères variqueux, des métrites chroniques, des chancres mous, par les sels de terres cériques. (*Bul. Ac. de Méd.*, 6 avril 1920.)
- A. FROUIN. — Action de l'étain métallique et des sels d'étain sur les affections à staphylo. (*Presse Méd.*, 12 juillet 1917.)
- R. GRÉGOIRE et FROUIN. — Action de l'étain métallique et de l'oxyde d'étain dans les affections à staphylo. (*Acad. des Sciences*, 4 mai 1917.)
- *Acad. de Méd.*, 20 mai 1917.
- H. GRENET et H. DROUIN. — Rapport présenté par le Prof. Achard, à l'Académie de Médecine, 9 mars 1920.
- Action thérapeutique des sels de terres rares de la série du Cérium. (*Gaz. des Hôp.*, 3 avril 1920.)
- Traitement des infections tuberculeuses chroniques par les sels de terres cériques. (*Soc. Méd. des Hôp.*, 7 mai 1920.)
- XIV^e Congrès Français de méd. (Bruxelles, 28 mai 1920.)
- *Gaz. des Hôp.*, 3 juin 1920. *Le Scalpel* (Bruxelles, 26 juin 1920.)
- Etat actuel de la thérapeutique antituberculeuse par les sels de terres cériques. (Discussion M. L. Renon, *Soc. Méd. des Hôp.*, 26 novembre 1920.)
- Technique, indications et résultats du traitement des tuberculoses chroniques par les sulfates de terres cériques. (*Presse Méd.*, 23 février 1921.)

- Les sels cériques dans le traitement des tuberculoses chroniques, exposé de la méthode. (*Paris Médical*, 26 mars 1921.)
- et S. BLOCH. — Tuberculoses locales traitées par les injections de sulfates de terres cériques. (*Soc. Méd. des Hôp.*, 19 novembre 1920.)
- et M. CAILLARD. — Etude de quelques réactions leucocytaires consécutives aux injections intraveineuses. (*Acad. Sciences*, 28 février 1921.)
- *Gazette des Hôpitaux*, 4 mai 1921.
- S. GUERQUIN. — Le traitement des tuberculoses cutanées par les injections intraveineuses de sels de terres rares. (*Th. Paris*, 1920.)
- A. HEBERT. — Acad. des Sciences, 9 novembre 1906, 19 juillet 1907. — *Jour. de phys. et pathol. générales*, 1907.
- L. HUDELO. — Discussion de la *Soc. Méd. des Hôp.*, 19 novembre 1920.
- L. HUDELO, MONTLAUR et DROUIN. — Sur le renforcement de l'activité thérapeutique de l'étain en milieu lipéidique. (*Soc. Méd. des Hôp.*, 25 octobre 1918.)
- L. HUDELO. — Traitement de la furonculose par la méthode de Grégoire et Frouin. (*Soc. Méd. des Hôp.*, 18 mai 1917.)
- P. JARRAUD. — Traitement des acnés et du sycosis par l'étain et le cuivre lipéidiques. (*Th. Paris*, 1920.)
- JEANNENEY. — Le mouvement chirurgical. (*Journ. de Méd. de Bordeaux*, 25 février 1921.)
- J. LAUMONIER. — La colloïdothérapie. (Paris, Alcan, 1920.)
- G. LAVOINE. — L'expectoration des tuberculeux pulmonaires traités par les injections intraveineuses de sulfates de terres rares. (*Th. Paris*, 1920.)

- G. LYON. — Le mouvement thérapeutique. (*Bulletin thérapeutique*, 13-16 avril 1921.)
- MARCASSUS. — Essai sur le traitement de quelques pul. chroniques par les sulfates de terres rares. (*Th. Paris*, 1920.)
- A. MICHELET. — Sur le renforcement thérapeutique de l'étain par adjonction de lipoïdes. (*Th. Paris*, 1919.)
- A. MIRANDE. — Les sels de terres rares dans le traitement de la tuberculose. (*Journal de Méd. et de Chir. prat.*, 10 octobre 1920.)
- PISSAVI. — Discussion de la *Soc. Méd. des Hôp.*, 7 mai 1920.
- L. RENON. — *Monde médical*, juillet 1919.
- Sur la chimiothérapie de la tuberculose par les sulfates de terres rares. (*Soc. Méd. des Hôp.*, 7 mai 1920.)
 - XIV^e Congrès Franç. de Méd. Bruxelles, 1920.
 - Traitement des tuberculoses locales par les sulfates de terres rares. (*Soc. Méd. des Hôp.*, 26 novembre 1920.)
- REVUE L'HOPITAL. — Nos interviews : la Syphilis, avril 1921.
- ROSENTHAL. — Tuberculose laryngée, son traitement par les terres rares. (*Soc. de Thérapeutique*, avril 1921.)

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION.....	7
CHAPITRE PREMIER. — Associations métallo-lipoïdiques. Principes, applications, résultats.....	11
Etat actuel de la Chimiothérapie. — Modes d'administration. — Valeur respective des diverses méthodes. — Associations phosphatides-métal. — Les lipoïdes phosphorés agents catalyseurs. — Extension de conception. — Effets des lipoïdes sur l'imbibition. — Nature de l'association. — Applications du principe général.	
CHAPITRE II. — L'Étain-lipoïde.....	17
Action spécifique de l'étain sur le staphylocoque. — Propriétés expérimentales de l'étain-lipoïde. — Résultats cliniques. — Furunculose. — Acné. — L'étain-lipoïde <i>per os</i> . — Le cuivre-lipoïde.	
CHAPITRE III. — Le mercure-lipoïde.....	24
Place actuelle du mercure en syphilithérapie. — Indications des mercuriaux. — Principaux mercuriaux. — Inconvénients du mercure. — Aspect physique, concentration du mercure-lipoïde. — Mode d'administration. — Doses. — Valeur respective des différentes voies. — Effets physiologiques de l'injection. — Tolérance de l'organisme pour le mercure-lipoïde. — Valeur thérapeutique. — Indications.	

CHAPITRE IV. — Le didyme-lipoïde..... 34

Pouvoir antibacillaire du didyme. — Effets physiologiques du didyme-lipoïde comparé au didyme intra-veineux. — Résultats cliniques. — Technique du traitement. — Indications, contre-indications. — Le didyme, même lipoïdique, agit-il par la bouche ? — Association étain-didyme.

CONCLUSIONS 40

BIBLIOGRAPHIE 42

